

## **Bővített újszülöttkori anyagcsere szűrővizsgálatok – első tapasztalataink**

**Dr. Karg Eszter, dr. Baráth Ákos, dr. Rózsa Melinda, dr. Wittmann  
Gyula, dr. Monostori Péter, Görög Marietta, dr. Papp Ferenc,  
dr. Rácz Gábor, dr. Túri Sándor**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum  
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

Magyarországon 2007 októberében bővült ki az újszülöttkori szűrővizsgálati panel a korábbi 4 betegség (fenilketonuria, galaktozémia, hipotireózis és biotinidáz deficiencia) mellett 22 további kórképpel (1. táblázat).

A galaktozémia, hipotireózis és biotinidáz hiány vizsgálata ELISA módszerrel történik, a többi megbetegedés diagnosztizálására a tandem tömegspektrometriás (MS/MS) technikát alkalmazzuk.

A szűrőpanelben szereplő anyagcsere betegségek közös jellemzői, hogy korán irreverzibilis szervi károsodások kialakulásához vezetnek. Ezért fontos a korai diagnózis és a terápia időben történő bevezetése. A diagnózis felállítását azonban nehezíti, hogy a klinikai tünetek nem specifikusak, és jelentkezésükkor többnyire már irreverzibilis károsodások is jelen vannak. A szelektív szűrés nem lehetséges: a kórképek döntően recesszív módon öröklődnek, a családi anamnézis rendszerint negatív, a veszélyeztetett családok, újszülöttek körének csak töredékét ismerjük előre. Ezért az egyetlen hatékony lehetőség az általános újszülöttkori szűrővizsgálat.

A hipotireózis, fenilketonuria és közép-láncú acil KoA dehidrogenáz hiány (MCAD) kivételével a többi kórkép incidenciája önmagában alacsony. Ha azonban a fenti 26 anyagcsere betegség összesített incidenciáját tekintjük, az eléri a 1 – 2-3 000-t.

*I. táblázat. A 2007 októbere óta érvényben lévő bővített újszülöttkori anyagcsere szűrőpanel*

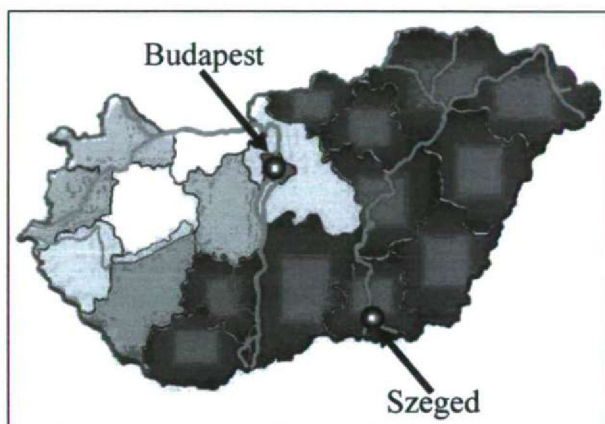
<b>Aminósav anyagcsere zavarok</b>	<b>Zsírsav oxidációs zavarok</b>	<b>Organikus acidémiák</b>
Fenilketonuria Jávorfaszörp betegség Tirozinémia I, II típus Citrullinémia I (argininoszukcinát szintáz hiány, ASS) Arginoszukcinát aciduria (arginoszukcinát liáz hiány, ASL) Homocisztinuria	Rövid-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (SCAD) Közép-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (MCAD) Hosszú-láncú hidroxil-acil-CoA dehidrogenáz hiány (LCHAD a, b) Nagyon hosszú-láncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (VLCAD) Multiplex acil-CoA dehydrogenáz hiány (MADD, v. GA II) Karnitin-palmitoil tanszferáz hiány (CPT-I, CPT-II) Karnitin transzport zavar (CT)	Biotinidáz hiány Béta-ketotioláz hiány Glutársav acidémia, 1 típus (GA-I) Isovaleriánsav acidémia (IVA) Metilmalonsav acidémia (MMA) Propionsav acidémia (PA) 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liáz hiány (HMG) 3-Metilkrotonil CoA karboxiláz hiány (3-MCC) Multiplex karboxiláz hiány (MCD)
<b>Szénhidrát anyagcsere zavar</b>		<b>Endokrin zavar</b>
Galaktozémia		Hipotireózis

*Magyarországon két anyagcsere szűrőközpont működik:*

Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika 1083 Budapest, Bókay u. 53. [www.gyer1.sote.hu](http://www.gyer1.sote.hu)

Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika 6720 Szeged, Korányi fasor 14–15. [www.szote.u-szeged.hu/pedia](http://www.szote.u-szeged.hu/pedia)

Az ország területileg és népesség szempontjából két, kb. egyenlő részre lett felosztva, és az újszülöttek vérmintái ennek megfelelően kerülnek a területileg illetékes laborokba.



**A megyék felosztása a két szűrőközpont között**

A bővített szűrőpanel bevezetése után eltelt első két évben kb. 87 ezer újszülött mintáit vizsgáltuk a szegedi szűrőlaboratóriumban. Közülük 35 újszülöttnél találtunk az MS/MS vizsgálattal anyagcsere betegségekre utaló metabolit eltéréseket (2. táblázat). További eljárások, melyek a diagnózis megerősítésére alkalmasak a gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC-MS) metabolit meghatározások, az enzim aktivitás mérések és a genetikai analízis. A szűrővizsgálattal felvetett diagnózisokat a GC-MS vizsgálatok megerősítették. Enzim vizsgálatokat nem végeztünk, azonban néhány esetben történt genetikai analízis és ezekben az esetekben a betegségért felelős mutációk is azonosíthatók voltak. Az újszülöttekben észlelt metabolit eltérések 4 esetben az anya betegségére hívták fel a figyelmet (3. táblázat), ill. a családvizsgálatok során még 3 beteg testvért diagnosztizáltunk (4. táblázat).

A bővített szűrőpanel bevezetése után eltelt első két évben kb. 87 ezer újszülött mintáit vizsgáltuk a szegedi szűrőlaboratóriumban. Közülük 35 újszülöttnél találtunk az MS/MS vizsgálattal anyagcsere betegségekre utaló metabolit eltéréseket (2. táblázat). További

A klasszikus fenilketonuria (PKU) incidenciája a vizsgált időperiódusban 1: 9 667, az MCAD 1:10 875, az összesített gyakoriság (MS/MS technikával vizsgálat 23 anyagcsere betegségekre vonatkozóan) 1:2 486 volt.

A szűrővizsgálatok során a laboratóriumban problémákkal is szembetalálkoztunk. Ezeket abból a célból ismertetjük, hogy a kedves Kollégák segítségét kérjük a megoldásukhoz.



1. az adatbevitel hiányosságai, ellentmondásai (a gyermek vagy anyja nevének, a születési dátumnak az elírása, parenterális táplálás, transzfúzió jelölésének elhagyása),

2. mintavétel problémái (időben késői vérvétel, elégtelen mennyiségű vérminta, postázás késlekedése),

3. koraszülöttek esetén a kötelező (2 hetes és 40. gesztációs korra korrigált) minta küldésének elmaradása,

4. pozitív szűrési lelet esetén az értesítés nehézsége, az ismételt vérvétel elmaradása.

*2. táblázat. A bővített anyagcsere-szűrés első két évében az MS/MS technikával diagnosztizált betegek*

<b>Kórkép</b>	<b>Kiszűrt esetek száma</b>
HPHE/Fenilketonuria/BH4	16
Homocisztinuria (HCYS)	1
Középláncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (MCAD)	8
3-Metikrotonil – karboxiláz hiány (3-MCC)	4
Propionsav acidémia (PA)	3
Izovaleriánsav acidémia (IVA)	1
Glutársav acidémia I típus (GA-I)	2

*3. táblázat. Az újszülöttek metabolit eltérései által felismert anyai anyagcsere megbetegedések*

<b>Kórkép</b>	<b>Kiszűrt esetek száma</b>
3-Metikrotonil – karboxiláz hiány (3-MCC)	2
Karnitin transzport zavar (CT)	2

*4. táblázat. A családvizsgálatok során talált anyagcsere betegségben szenvedő testvérek*

<b>Kórkép</b>	<b>Kiszűrt esetek száma</b>
Középláncú acil-CoA dehidrogenáz hiány (MCAD)	2
Propionsav acidémia (PA)	1

1. A szegedi szűrőközpontban komputeres adatfeldolgozást végzünk. Az újszülöttek adatait a mintavételi helyen viszik fel a szűrőközpontunk által megadott, jelszóval elérhető honlapra. A laboratórium a szűrőkártyák

vonalkódjának beolvasása után jut hozzá ezekhez az adatokhoz. Ismételt vérvételeknél fordul elő, hogy téves adatbevitel miatt nem derül ki, ismételt mintáról van szó. Így a laboratórium hiába várja a mintát, nem tud róla, hogy beérkezett. A beküldő intézmény vagy szülő pedig hiába várja az értesítést az ismételt vérvétel eredményéről. További problémát okozhat, ha nem jelölik: az újszülött parenterális táplálásban, transzfúzióban részesült. Ilyen esetekben álpozitív szűrési eredményt kaphatunk.

2. A Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium által elfogadott protokoll szerint a szűrésre történő vérvételnek a 48–72 órás életkor között kell megtörténnie. A 32. gesztációs korú vagy annál fiatalabb koraszülöttek esetében az első vérvétel az esetek 13,5%-ban, a 32 hétnél érettebb gesztációs korú újszülöttek esetében 17,5%-ban a 72. életóra – 10 életnap között történt. A vizsgálati panelben szereplő betegségek egy része már néhány napos korban is súlyos klinikai tüneteket okozhat. A késői vérvétel az újszülöttkori szűrés célját, a beteg gyermek tünetmentes állapotban történő felismerését és hatékony kezelését veszélyezteti. Másrészt diagnosztikus problémákat okoz: a születés stressz szituáció, mely a metabolit szinteket jelentősen befolyásolja. A laboratóriumi határértékek erre a stressz szituációra érvényesek. A születést követő napokban a metabolit szintek változnak, ez különösen az acilkarnitinekre érvényes. Így a 10 napos korban levett vérmintából esetleg nem kerül felismerésre fennálló zsírsav oxidációs zavar.

A szűrőpapírra itatott vérmintákat beszáradás után, 24 órán belül postázni szükséges. Ha ez nem történik meg, hiába történt időben vérvétel, a diagnózis felállítása ismét késlekedni fog. Továbbá a vérminták szobahőmérsékleten egy hétig tekinthetők stabilnak. Ezután a metabolit szintek, elsősorban az acilkarnitinek, csökkenést mutatnak, vagyis a minta értékelhetetlenné válik.

3. Az emelkedett metabolit szinteket mutató újszülöttek kb. 30%-a koraszülött. Esetükben nem betegség fennállásáról van szó: az enzim készletük érettsége még nem megfelelő, ezért nem tudják a táplálékokat megfelelően lebontani. Azt azonban, hogy nem anyagcsere betegségről, hanem enzim éretlenségről van szó, csak utólag, a normál értékek ismeretében lehet eldönteni. A metabolit eltérések elsősorban a 32 gesztációs kornál fiatalabb gyermekeknél figyelhetők meg, ezért szükséges ezektől a gyermekektől menetrendszerűen, felszólítás nélkül, az ismételt minták küldése.



4. Pozitív szűrési lelet esetén, a metabolit szintek változásától függően, a laboratórium vagy ismételt vérminta küldését kéri, vagy a gyermeket azonnal behívja a további vizsgálatok céljából. Ebben az esetben is fontos a gyorsaság, melynek feltétele, hogy ismerjük az anya elérhetőségét. Azonban többször szembesültünk azzal a problémával, hogy az anya és gyermeke nem tartózkodik a megadott címen, ill. az anya (más közeli hozzátartozó) telefonszáma nincs megadva, vagy helytelen. Ez a nehézség megint csak a diagnózis felállításának késlekedését, a szűrés hatékonyságának veszélyeztetését okozza, a laboratóriumban dolgozók munkaidejének pedig indokolatlanul nagy részét foglalja le.

Fenti problémák ellenére az eddig kiszűrt esetekben sikerült a gyermekek betegségét még tünetmentes állapotban diagnosztizálnunk és a kezeléseket megfelelő időben elindítanunk. Ahhoz, hogy ez a továbbiakban is így maradjon, szükségünk van az Önök segítségére a fenti problémák megoldásában.

Az időben elkezdett terápia eredménye a mortalitás és morbiditás csökkenése. A bővített újszülöttkori szűrések két amerikai és egy ausztrál központban már a 90-es évek közepén elkezdődtek. Közülük az egyik, az amerikai University of North Caroline anyagcsere központjának terápiás tapasztalatait foglalja össze az 5. táblázat. Betegeink kezelése kapcsán szerzett saját megfigyeléseink szintén alátámasztják a táblázat adatait.

5. táblázat

Kiváló/jó	Változó	Gyenge
MCAD hiány	MSUD	Nonketotikus hyperglycinaemia
Glutársav aciduris/típus	Homocystinuria	
Argininoszucinát aciduria	Citrullinaemia	
Isovaleriánsav aciduria	LCAD	
	Glutársav aciduria II	
	Methylmalonsav aciduria	
	Propionisav aciduria	

A beteg gyermekek morbiditásának/mortalitásának javítása mellett a korai diagnosztika jelentőségéhez hozzájárul, hogy elősegíti az ún. diagnosztikus útvesztők elkerülését. Ismeretlen eredetű, súlyos metabolikus krízis állapotban kórházi felvételre került gyermekek esetében ugyanis komoly diagnosztikus problémákat okozhat az etiológia

tisztázása. Továbbá a beteg gyermek kiszűrése felhívja a figyelmet a további utódokat is veszélyeztető genetikai konstellációra és megteremti a lehetőségét a prenatalis diagnosztikának.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a betegségek incidenciája és a korai diagnózis felállítás nyújtotta lehetőségek egyértelműen alátámasztják a bővített újszülöttkori anyagcsere-szűrés létjogosultságát.